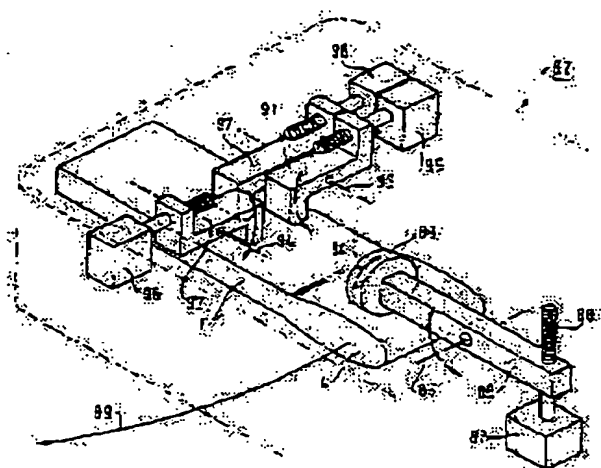


PURPOSE: To perform multiple different biochemical analyses easily and in a short time by processing multiple cartridges at the same time.

CONSTITUTION: After all cartridges 1 are inserted, each cartridge 1 is moved to a position of a module 82, and a film which, being able to be destructed, closes a passage 7 of a bag is destructed by the action of a hammer 97. When centrifugation is performed, a blood serum 123 flows into an analysis chamber 4 through the passage 7. As a result, the content of the analysis chamber 4 becomes a mixture 128. Then, the cartridge 1 is moved to the position of the module again, and in the same manner, welding parts 12 and 13 are destructed so that passages 9 and 8 are opened for centrifugation, and then reagents 126 and 125 are moved from storage chambers 6 and 5 to the analysis chamber 4. As a result, the content of the analysis chamber 4 becomes a mixture. Then the cartridge 1 is moved to under the module 82 for actuating a roller 83 so that the mixture is homogenized. As a result, the cartridges comes into a readable state. Thus, multiple different analyses are performed easily and in a short period.

COPYRIGHT: (C) 1990. JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-87067

⑤ Int. Cl.⁵G 01 N 35/00
21/07
33/48

識別記号

D 6923-2G
7706-2G
C 7055-2G

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)3月27日

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全12頁)

⑭ 発明の名称 血清の化学的反応によつて生物学的分析を行う装置

⑮ 特 願 平1-197044

⑯ 出 願 平1(1989)7月27日

優先権主張 ⑰1988年7月28日⑱フランス(FR)⑲88 10212

⑳ 発 明 者 ジャン・ギガン フランス国、75005・パリ、リュ・デ・ズルスリヌ、5
 ㉑ 出 願 人 ジャン・ギガン フランス国、75005・パリ、リュ・デ・ズルスリヌ、5
 ㉒ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

血清の化学的反応によつて生物学的分析を行
う装置

2. 特許請求の範囲

(1) 血清の化学的反応により生物学的分析を行
う装置であつて、この装置は複数のカートリッジ
を同時に処理する処理装置を含み、この処理装置
が、

回転サイクルを制御して、ハブを遠心分離のた
めに高速回転させるか又は1ピッチずつ低速回転
させることができる角度エンコーダを有するモー
タに接続されたハブと、

前記ハブに放射状に固定され、各々が開放周縁
面と広く開放された上方面及び底面とを有し且つ
遠心分離の間カートリッジを径方向で固定する切
り離し可能な手段を備えている複数のカートリッ
ジ支持リフト、並びに各リフトを上方のカートリッ

ジ挿入位置から下方の作動位置まで移動させる手
段と、

前記ハブに固定され且つ各リフトの各周縁面に
面して配置された複数の読取りゲージとを含み、
各カートリッジが全体的に矩形状を有し、

試薬又は希釈剤を入れるための部屋を3つ有す
るプラスチック材料製可撓性袋であつて、前記部
屋の少なくとも1つが分析室と称し、破壊可能な
膜によつて閉鎖された通路を介して該可撓性袋の
自由端に接続されると共に、破壊可能な閉鎖手段
で閉鎖された各通路を介して残りの2つの試薬貯
蔵室に接続されるようになっている袋と、

前記袋と係合するように予成形され、前記袋の
前記通路と連通する血清貯蔵室も含むプラスチッ
ク材料製の矩形底部と、

前記底部を閉鎖するのに使用され、前記分析室
の大部分が見えるように前記底部に設けられた孔
と同様の孔を有する蓋とを含み、

前記処理装置が更に、前記ゲージの軌道上に配置された少なくとも1つの周縁読取りモジュールと、前記分析室及び試薬貯蔵室の軌道上に配置され且つ前記破壊可能な膜及び破壊可能な通路閉鎖手段を破壊する手段を備えたモジュールとを備えている、血清の化学的反応により生物学的分析を行う装置。

(2) 前記処理装置が、前記カートリッジの対応室内に血清を自動的に充填する少なくとも1つのピペットに接続されている請求項1に記載の装置。

(3) 前記処理装置が、各リフトにカートリッジを自動的に挿入するモジュールも含む請求項1に記載の装置。

(4) 前記処理装置が、カートリッジを自動的に取り出すモジュールも含む請求項1に記載の装置。

(5) 前記処理装置が、可撓性分析室に当接してその中の液体を均質化する手段を備えたモジュールも含む請求項1に記載の装置。

-3-

この種の分析は通常、或る量の血清試料を手動又は自動ピペットによって反応室内に導入し、その後、分析に応じて1種類、2種類又は3種類の試薬又は希釈剤をこれらの物質が入っているフラスコからピペットで採取して加える操作を含む。従って、ピペットを使用の都度洗浄しなければならない、試薬フラスコの扱い回数も多い。

本発明の目的は、この欠点を解消して、多数の異なる分析を簡単に且つ短時間で実施できるコンパクトな装置を提供することにある。

発明の概要

本発明は、血清の化学的反応により生物学的分析を行う装置に係わる。この装置は、複数のカートリッジを同時に処理する処理装置を含み、この処理装置が、

回転サイクルを制御して、ハブを遠心分離のために高速回転させるか又は1ピッチずつ低速回転させることができる角度エンコーダを有するモ-

(6) 各読取りゲージが、前記リフト上でカートリッジを固定する手段が切り離されている時に前記可撓性分析室の径方向移動を阻止すべくほぼ桶形の形状をした透明な部材からなり、この桶の2つの水平側壁が較正された相互間隔で位置し、遠心分離の間は分析室がこれらの側壁に当接するようになっている請求項1に記載の装置。

(7) 前記袋が、熱成形したSurlynシートを2つに折り曲げ、前記部屋及び通路を規定する線に沿って熱溶接することにより形成される請求項1に記載の装置。

(8) 前記底部及び蓋が、2つのリップの間にこれらの部材を挟持する2つのガイドを介して側方で相互接続される請求項1に記載の装置。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、血清の化学的反応によって生物学的分析を行うための装置に係わる。

発明の背景

-4-

タに接続されたハブと、

前記ハブに放射状に固定され、各々が開放周縁面と広く開放された上方面及び底面とを有し且つ遠心分離の間カートリッジを径方向で固定する切り離し可能な手段を備えている複数のカートリッジ支持リフト、並びに各リフトを上方のカートリッジ挿入位置から下方の作動位置まで移動させる手段と、

前記ハブに固定され且つ各リフトの周縁面に面して配置された複数の読取りゲージとを含む。

各カートリッジは全体的に矩形状を有し、試薬又は希釈剤を入れるための部屋を3つ有するプラスチック材料製可撓性袋であって、前記部屋の少なくとも1つが分析室と称し、破壊可能な膜によって閉鎖された通路を介して該可撓性袋の自由端に接続されると共に、破壊可能な閉鎖手段で閉鎖された夫々の通路を介して残りの2つの部屋、即ち試薬貯蔵室に接続されるようになってい

る袋と、

前記袋と係合するように予成形され、前記袋の前記通路と連通する血清貯蔵室も含むプラスチック材料製の矩形底部と、

前記底部を閉鎖するのに使用され、前記分析室の大部分が見えるように前記底部に設けられた孔と同様の孔を有する蓋とを含む。

前記処理装置は更に、前記ゲージの軌道上に配置された少なくとも1つの周縁読取りモジュールと、前記分析室及び試薬貯蔵室の軌道上に配置され且つ前記破壊可能な膜及び破壊可能な通路閉鎖手段を破壊する手段を備えたモジュールとを含む。

前記処理装置は、好ましくは、前記カートリッジの対応室内に血清を自動的に充填する少なくとも1つのピペットに接続される。この処理装置はまた、各リフトにカートリッジを自動的に挿入するモジュール及びカートリッジを自動的に取り出すモジュールも含み得る。

-7-

て本発明をより詳細に説明する。

第1図及び第2図は、試薬又は希釈剤を入れる部屋を3つ有する可撓性の袋10を夫々開放状態及び閉鎖状態で示している。大部分の分析は3種類未済の試薬を用いて実施することができる。状況に応じて、袋10の3つの部屋のうち少なくとも1つは空であり得る。袋10は極めて薄いプラスチック材料の矩形シート2を軸線3を中心に折り曲げて形成される。

シート2には熱成形によって、

袋10の一端に位置し、通路7を閉鎖する破壊可能な膜15が破壊された時に、通路7を介して該袋の他端で外部と連通し得る分析室4と、

夫々の通路8及び9を介して分析室4と連通し得る2つの試薬貯蔵室5及び6とが形成されている。

シート2の2つの半部分は、第1図に点線で示した種々の線に沿って溶接される。領域12及び13では、熱溶接によって破壊し易い溶接部分が生じる

改良点の1つとして、前記処理装置は可撓性分析室に当接してその中の液体を均質化する手段を備えたモジュールも含む。

特定具体例の1つでは、各読取りゲージが、前記リフト上でカートリッジを固定する手段が切り離されている時に前記可撓性分析室の径方向移動を阻止すべくほぼ楕形の透明な部材からなり、この楕の2つの水平側壁が較正された相互間隔で位置し、遠心分離の間は分析室がこれらの側壁に当接する。

前記袋は、例えば熱成形したSurlyn(Du Pont de Nemours社の商標)のシートを2つに折り曲げ、前記部屋及び通路を規定する線に沿って熱溶接することにより形成する。

また、前記底部及び蓋は、2つのリップの間にこれらの部材を挟持する2つのガイドを介して側方で相互接続される。

以下、添付図面に基づき非限定的具体例を挙げ

-8-

ため、通路9及び10が少なくとも部分的に閉鎖される。

袋の部屋には、袋を閉鎖する前に、所期の分析に適した試薬又は希釈剤が工場で導入される。

このようにして形成された袋10を第3図に示す。この袋はそのまま処理装置で使用するには柔らか過ぎる。そこで、比較的剛性で薄いプラスチック材料からなる底部20及び蓋21に結合して、分析カートリッジ1を構成する。底部20及び蓋21は袋10よりかなり長い。底部20は貯蔵室5、6及び通路7と係合するように熱成形される。従って、2つの貯蔵室5及び6に対応する部屋25及び26と、通路7に対応する通路27と、通路8及び9に対応する通路28及び29とを有する。

底部20は更に、分析室4の一部分に対向する孔22と通路27に連通する血清貯蔵室23とを有する。偏平な蓋21は底部20の孔22に類似した孔24と、血清貯蔵室23に連通する孔30とを備える。

底部20及び蓋21は、例えば、平行なリップ32及び33の間にこれらの蓋及び底部を挾持する2つの側方ガイド31を介して互いに固定される。

前記ガイドは、破壊し易い溶接部分12及び13を備えた通路9及び10に対向する領域34に、前記溶接部分を破壊する手段を有する。この手段は第4図に詳細に示されている。ガイド31の上方壁面35は領域34が2つの切断部36によって部分的に切り離されており、この部分は蓋21に設けられた孔37を介して矢印39に従い破壊し易い溶接部分13に押し付けることができる。その結果、前記溶接部分が破壊され、通路8が開放される。

第5図は袋10の分析室4を拡大して極めて簡単に長手方向断面で示している。この分析室の壁は透明であり、任意の読取り手段で矢印16又は17に従って内部を観察することができる。

第6図～第8図は組立て完了後の使用できる状態にある第3図のカートリッジ1を3つの側面から見

-11-

された直流モータである。

ハブ41は12個のカートリッジ支持リフト51に固定され、これらのリフトはハブの周りに一定の間隔で放射状に分配される。各カートリッジ支持リフト51は、対応するカートリッジ支持リフト51を点線の上方位置51'から実線の下方位置まで移動させる制御システム53に接続されている。この制御システム53は、レバー55に接続された制御可能な電磁石54で構成し得る。カートリッジ支持リフト51の位置51'に対応する電磁石及びレバーの位置54'及び55'も点線で示した。リフト51とハブ41の上方面57との間にはコイルバネ56が具備されている。

リフトが位置51'にある時には、第10図のようにカートリッジ1を手動で矢印100方向に挿入することができる。しかしながら、この挿入操作は自動挿入モジュール101(駆動手段102を具備)によって自動的に行うのが好ましい。第10図には、カー

たものである。

第9図は、後で第16図～第20図に基づいて行うカートリッジの機能説明で使用されるカートリッジの簡略説明図である。

それ自体の識別手段(identification means)を備えた前述のごときカートリッジ1は、第10図～第15図に示す処理装置40で処理される。この処理装置はミニ・ラボラトリーを構成し、全体的に矩形の箱50の形状を有し、例えば底部が300mm×300mm、高さが約200mmである。

この処理装置は温度調節された容器内に任意に配置し得る。

この装置40の主要サブアセンブリは下記の通りである(第10図及び第11図参照)。

有歯ベルト(cog belt)と2つの歯車とを含む動力伝達システム42を有するモータ43によってシャフト46を中心に回転し得るハブ41。前記モータは回転サイクルを制御する角度エンコーダ45に接続

-12-

トリッジを矢印104方向に取り出す自動取り出しモジュール103も示した。

第12図はリフト51をより詳細に示している。このリフトはT形部分58を含み、この部分がハブ41の対応溝59に沿って案内されるようになっている。リフト51は、前記部分と反対の側に開放入口面を有し、その両側の部分に溝形断面のレール61が形成されている。上方面は広く開放されている。底面も同様であり、そこからカートリッジのインデックスディスク62が突出する。このディスクはハブ41に固定されたロッド63に沿って滑動し得、且つ第13図に詳細に示すコイルバネ64と協働する。第13図にはディスク62と係合するようにカートリッジ1に設けられたノッチ74も示されている。このシステムはカートリッジ1を矢印69に従ってリフトの出口面方向に移動させるのに適している。これに対し、カートリッジ1の孔70と協働する第14図のシステムは、実線の位置で、カートリッジを

ハブ41の中心の近くに保持する機能を果たす。このシステムは、コイルバネ75に接続され且つ制御可能な電磁石71によって作動する可動アーム72を含む。アーム72は位置72'に移動し得、その場合は孔70と係合していた端部73が孔の外の位置73'を占める。その結果、カートリッジ1が第13図のシステムの案内により装置40の周縁に向けて径方向に移動する。

装置40の周縁部ではリフト51の入口面に面して光学読取りゲージ65が配置される。このゲージは例えばロッド66を介してハブ41に固定される(第10図～第12図)。各ゲージ65は透き目のあるほぼ楕円形部材からなり、側壁67及び68の間隙が正確に校正されている(第12図参照)。この部材は完全に透明なポリカーボネート射出成形部材であり得る。

第10に図は、ゲージ65を介して色度測定又は発光その他の適当な手段により反応を読取るモジュ

-15-

ル80及び9を開放せしめる。破壊可能な膜15の上にも前記ハンマーと類似のハンマー97が具備される。このハンマーは電磁石98の制御下で作動して前記膜を破壊する。

ここで、第16図～第21図を参照しながら、処理装置40におけるカートリッジ1の種々の作動段階を説明する。

カートリッジ1は、自動挿入モジュール101によって位置51'のカートリッジ支持リフト上に配置される時は(第11図)、第6図～第8図の状態を有し、実施すべき分析に適した試薬の入った袋を含んでいる。ここでは3種類の試薬126、127及び120を示したが、そのうち少なくとも1つは希釈剤であり得、また袋の部屋は所期の分析のタイプに応じて少なくとも1つが空であり得る。

カートリッジ1を挿入すると孔70及びノッチ74(第13図)が第13図及び第14図のシステムと係合する。

カートリッジ支持リフトが位置51に戻るとモー

ール80が示されている。

第10図には第15図に詳細に示すモジュール82も示されている。このモジュールは矢印84方向に回転し得且つアーム85に固定されたローラを83含み、前記アームが軸線86を中心に傾動してローラ83を引っ込ませる。このアームは電磁石87とモジュール82に固定されたコイルバネ88とで制御される。ローラ83は反応室4の軌道に面して配置される。このローラの機能は、遠心分離処理時に、反応室4の一部分を潰してその中の液体を動かし、次いで元の状態に戻すという動作を繰り返し、それによって前記液体を均質化することにある。

モジュール82は更に、電磁石95及び96によって夫々の軸線93及び94を中心に傾動するハンマー91及び92も備える。これらのハンマーは破壊し易い溶接部分12及び13の上に位置し、より正確には前述のごときガイド31の領域34に面して位置する。これらのハンマーは前記領域に当接し、袋10の通

-16-

路43がハブ41を1/12回転させて、次のカートリッジを挿入できるようにする(第10図及び第11図)。有利には、第2のカートリッジを挿入する間に、第1のカートリッジの血清貯蔵室23に血清123を導入する(第17図)。この操作は例えば本出願人の仏国特許第87 15688号に記載のピベットを用いて自動的に実施し得る。

カートリッジを全部挿入したら、各カートリッジ1をモジュール82の位置に移動させ、ハンマ97の作用で袋10の通路7を閉鎖している破壊可能な膜15を破壊する。次いで遠心分離を行うと、血清123が通路7を介して分析室4に流入する(第18図参照)。その結果、分析室の中身は混合物128になる。

カートリッジ1を再度モジュール82に位置に移し、ハンマ92をカートリッジの対応領域34に作用させて、破壊し易い溶接部分12を破壊し、通路9を開放する(第15図及び第4図)。ここで再び遠心分離を行うと、試薬126が貯蔵室6から分析室4に

流入する(第19図)。その結果、分析室の中身は混合物129になる。

カートリッジをモジュール82の位置に移動させ、溶接部分12に対して行ったのと同じ操作をハンマ91の作動で繰り返して溶接部分13を破壊する。その結果通路8が開放される。新たな遠心分離によって試薬125が分析室4に移動する(第20図及び第21図)。その結果、この分析室の中身は混合物130になる。次いで、カートリッジ1をモジュール82の下に移しローラ83を作動させて、前記混合物を均質化する。その結果、カートリッジは読取り可能な状態になる。

第14図の電磁石の作用でアーム72が位置72'に移動しカートリッジ1を解放すると、カートリッジは第13図のコイルバネ64の作用によって装置の周縁方向に移動する。次いで遠心分離を行うと、液体130で部分的に満たされた分析室4(第5図)が、対応するゲージ65の較正された間隔で位置する平

-19-

de Nemours社の商標)で形成するのが好ましい。底部及び蓋は例えばポリスチレンで形成する。

図面簡略化のため、カートリッジ支持リフトは12個しか示さなかったが、前記大きさではこのリフトを18個使用し得る。但し、この個数も非限定的なものである。

本発明の装置を使用すると、通常行われる各分析に対応するカートリッジを数十個マガジン内に貯蔵しておくことができる。処理装置40を使用すれば、血清の化学的分析に必要な総ての操作を自動的に行うことができる。

以下に、このような分析の実施例を挙げる。

実施例 I: 単一の試薬を用いる分析：尿クレアチニンの測定

10~25 μ lの試料を使用する。試薬はCPK(クレアチンホスホキナーゼ)又はLDH(ラクトデヒドロゲナーゼ)タイプのものである。試薬の作用時間が経過すると、読取りモジュールが所与の波長で結

-21-

らな壁67及び68に押し付けられる(第12図)。カートリッジ1が測定モジュール80に移動すると色度測定、発光又は他の適当な手段によって測定が行われる。その結果、血清中の測定すべき物質の値が得られる。

装置40で行われる操作は総て、プログラムされたコンピュータ又はマイクロコンピュータによって制御される。

非限定的具体例として、カートリッジは下記の大きさを有し得る：

長さ：約50mm、

幅：約15mm、

高さ：約5mm~6mm。

血清及び試薬の使用量は約10 μ l~数百 μ lである。現在使用されているピペットによって得られる測定精度をもつてすれば、分析は極めて少量の血清、例えば約数 μ lの血清に対して実施することもできる。可視性の袋は、厚さ40 μ mのSurllyn(Du Pont

-20-

果を読取る。

実施例 II: 2種類の試薬を用いる分析：尿酸の測定

20 μ lの血清を使用する。

第1の試薬(発色バッファ)は下記の組成を有する：

pH7.0のリン酸塩バッファ：150mmol/l、

3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホン酸：2mmol/l、

界面活性剤：2mmol/l。

この試薬を500 μ l加える。反応時間は3分である。

第2の試薬(酵素)は下記の組成を有する：

ウリカーゼ： ≥ 100 U/l、

ペルオキシダーゼ： ≥ 200 U/l、

アミノ-4-アンチピリン：0.25mmol/l。

この試薬を5 μ l加える。反応時間は3分である。340nmのホトメータで結果を読取る。

-22-

実施例III: 3種類のLBD(ラクトデヒドロゲナーゼ)

試薬を用いる分析

5 μ lの血清を使用する。

第1の試薬(バッファ)は下記の組成を有する:

pH7.2のトリスバッファ: 80mmol/l、

NaCl: 200mmol/l。

この試薬を250 μ l使用する。

第2の試薬(0.2mmol/lのNADH補酵素)を250 μ l導入する。1分後に、第3の試薬(1.6mmol/lのビルビン酸塩)を50 μ l導入する。反応を最初の2分間観察する。

勿論、本発明は前記した実施態様には限定されず、前述の諸手段は本発明の範囲内で他の任意の等価手段に代えることができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明のカートリッジを構成する、3つの部屋をもつ袋を開放状態で示す斜視図、第2図は第1図の袋を閉鎖状態で示す斜視図、第3図は本

発明のカートリッジの分解斜視図、第4図は本発明のカートリッジの詳細部分断面図、第5図は本発明のカートリッジの分析室を示す長手方向部分断面図、第6図は組立て完了後の第3図のカートリッジの簡略立面図、第7図は第6図のカートリッジの簡略長手方向側面図、第8図は第6図のカートリッジの簡略端面図、第9図は第6図を更に簡略化した説明図(第16図～第21図参照)、第10図はカートリッジ処理装置の簡略平面図、第11図は第10図の線XI-XIに従う断面図、第12図は第10図及び第11図の装置に属するカートリッジ支持リフトの簡略斜視図、第13図は第12図のカートリッジ支持リフトに属する第1カートリッジ戻しシステムの簡略側面図、第14図は第12図のカートリッジ支持リフトに属する第2カートリッジ戻しシステムの簡略側面図、第15図は前記処理装置に属するモジュールの簡略斜視図、第16、第17図、第18図、第19図、第20図及び第21図は本発明のカートリッジ内で生起

-23-

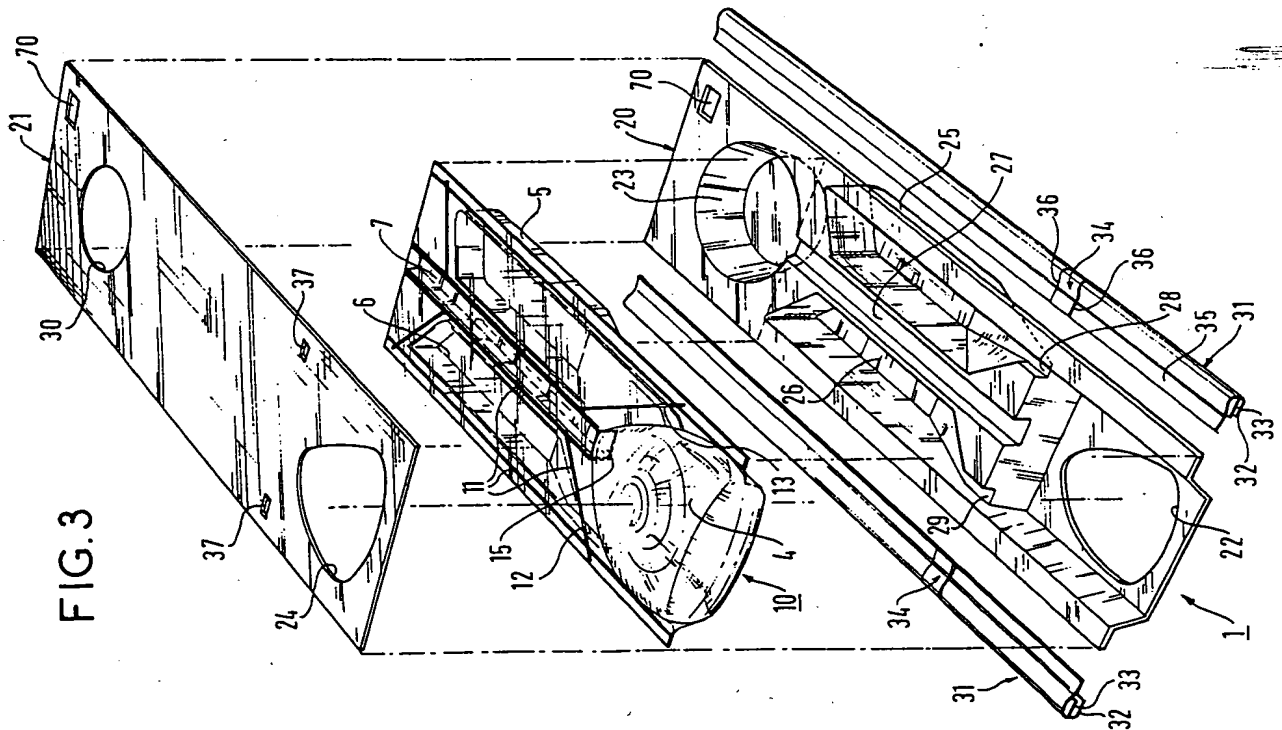
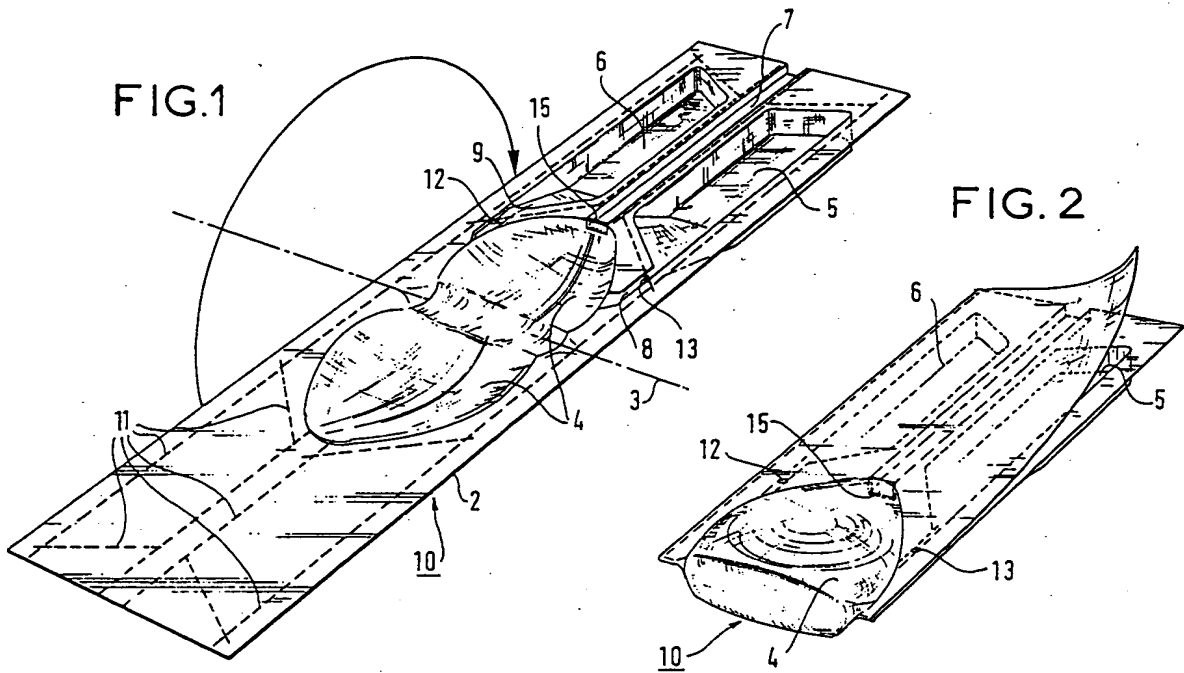
する反応の種々の段階を示す説明図である。

1... カートリッジ、10... 可撓性の袋、40...

...処理装置、65... 読取りゲージ。

-24-

発明人 ジョン・ギガン
代理人 弁理士 川 口 義 雄
代理人 弁理士 中 村 至
代理人 弁理士 船 山 武



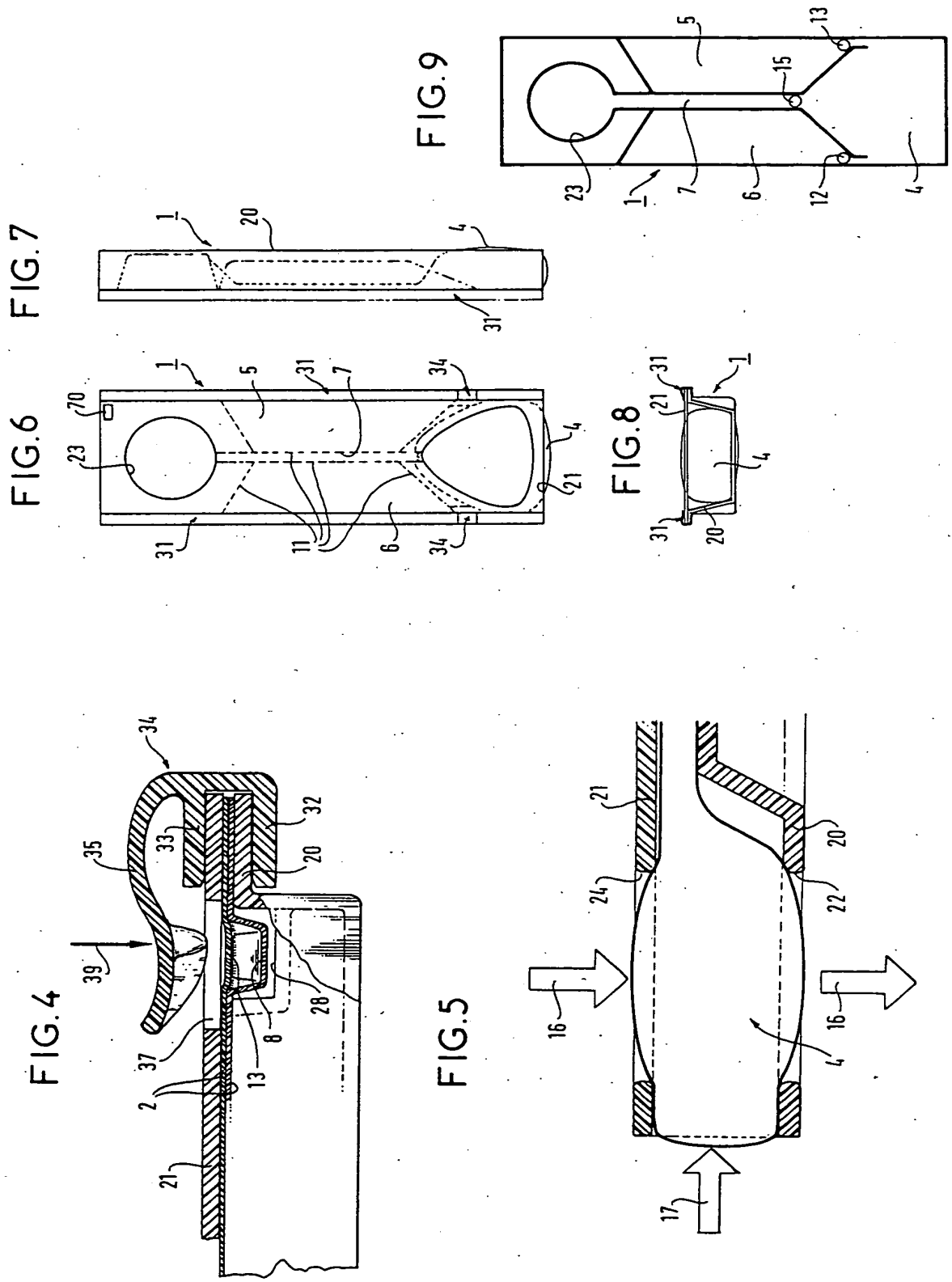


FIG.10

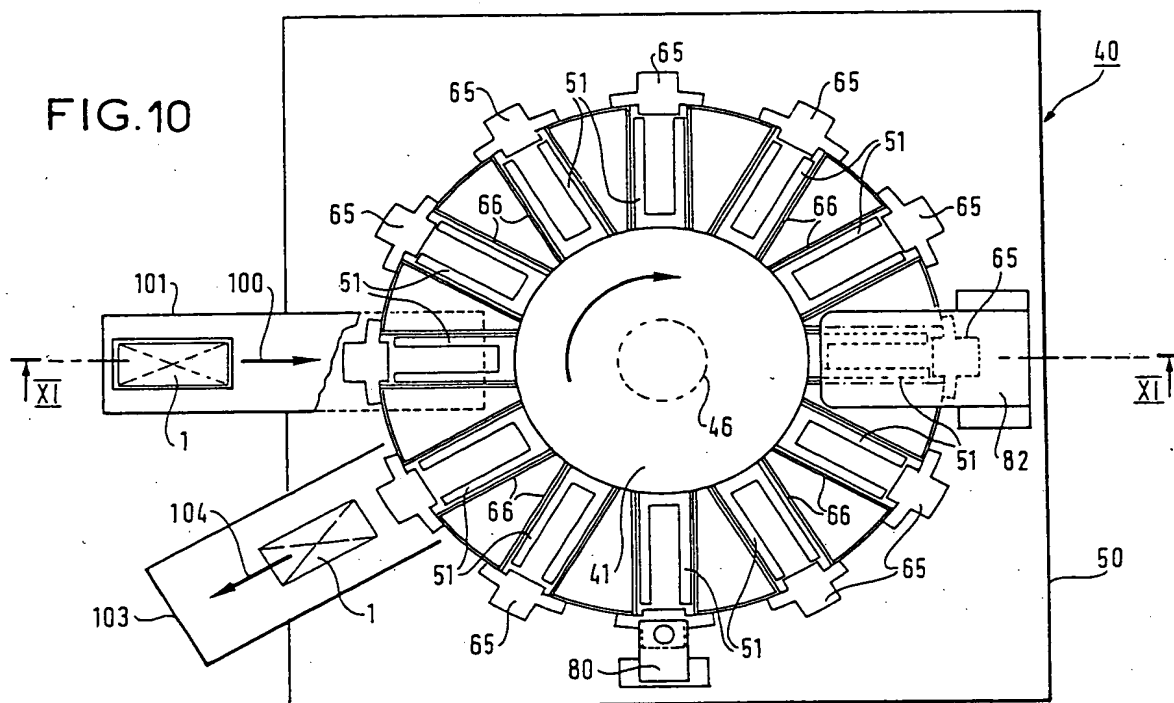


FIG.11

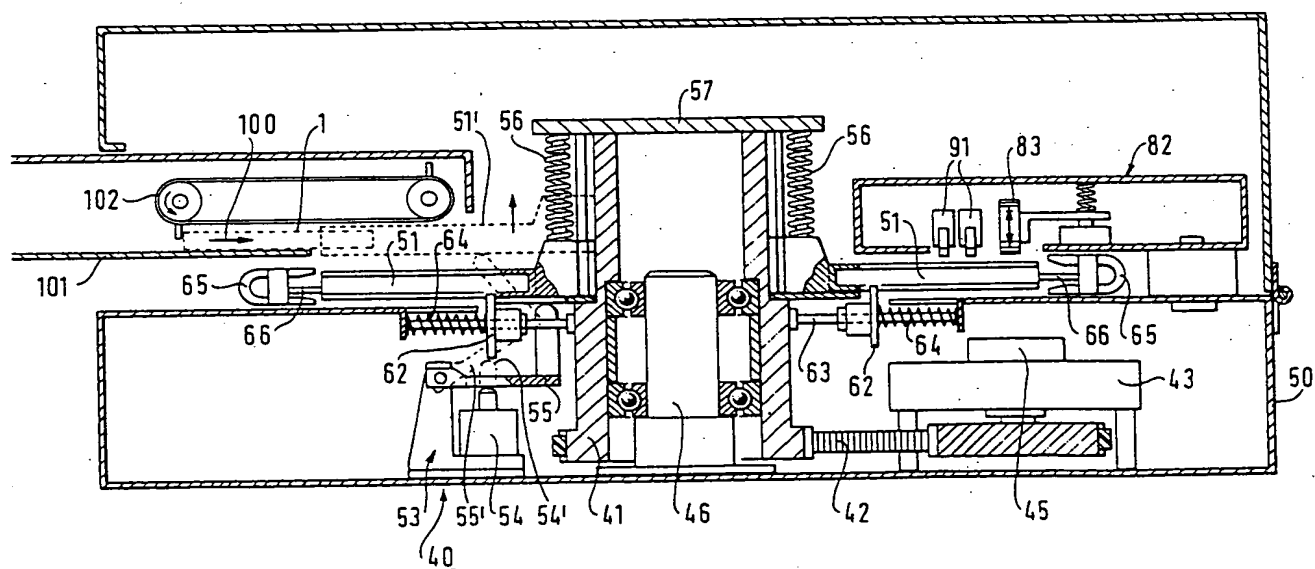


FIG.12

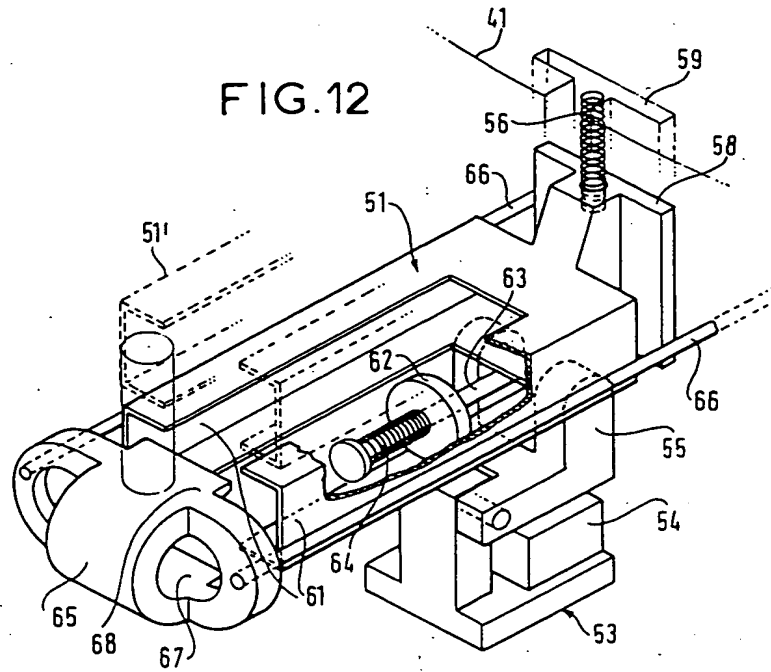


FIG.13

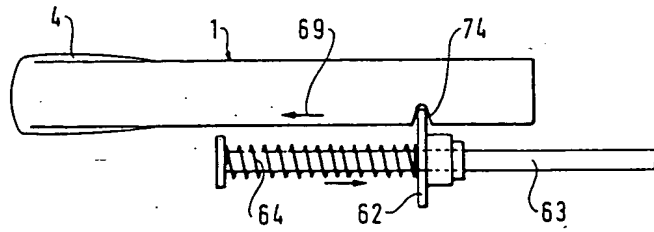


FIG.14

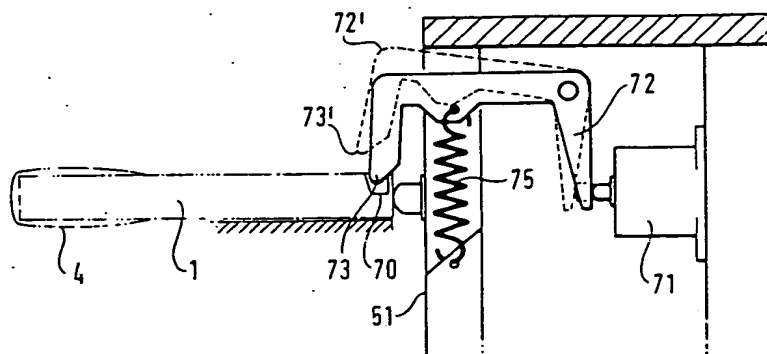


FIG.16

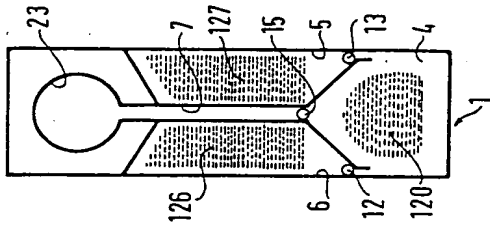


FIG.17

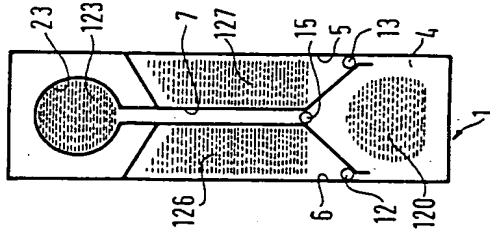


FIG.18

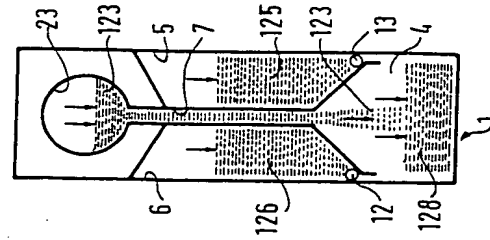


FIG.19

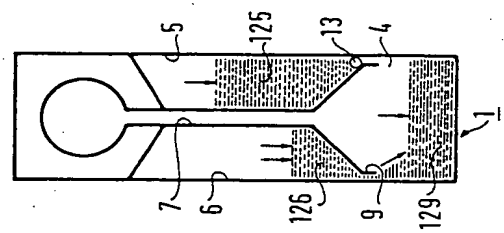


FIG.20

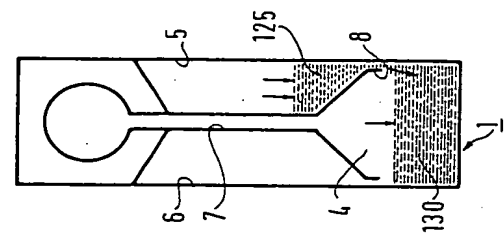


FIG.21

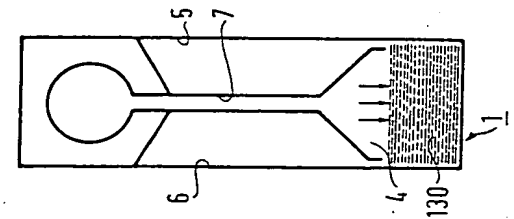


FIG.15

